

# การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (management of oral mucositis)

อ.พญ.อนุสสรดา ประยงค์รัตน์  
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

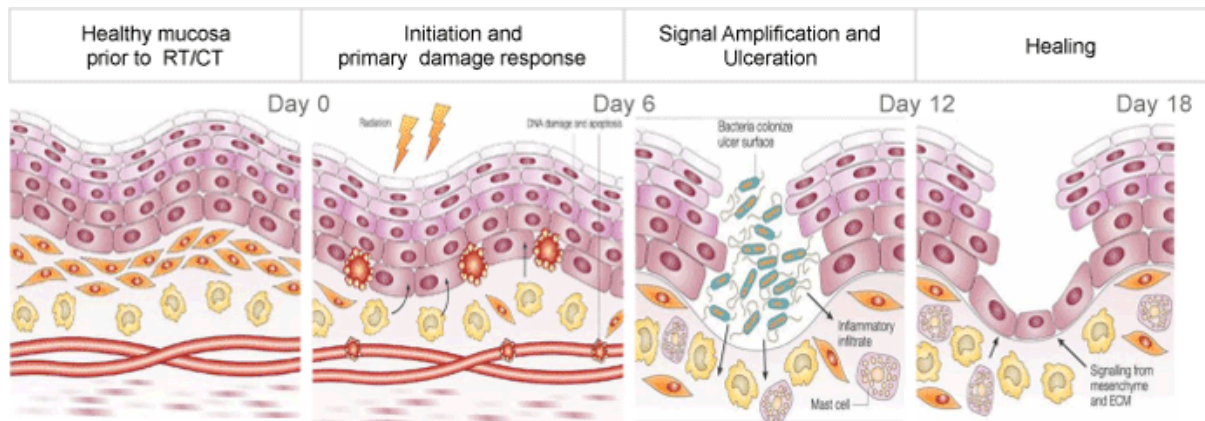
ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis) หมายถึงภาวะที่มีการอักเสบหรือแผลเกิดขึ้นในช่องปากและลำคอ โดยทั่วไปมักเกิดในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของความทุกข์ทรมานในผู้ป่วยเหล่านี้ และอาจส่งผลให้เกิดการขาดช่วงของการรักษา (treatment interruption) เป็นเหตุให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร

## ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

1. ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคหรือจากการรักษา มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่าย โดยเฉพาะ herpes simplex virus (HSV) ซึ่งทำให้เกิดแผลในปากร่วมด้วย ความอดทนต่อความเจ็บปวด (individual tolerance) ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) การสูบบุหรี่-ดื่มสุรา ภาวะ poor oral hygiene และทุพโภชนาการ เป็นต้น
2. ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคที่เป็น ได้แก่ ตำแหน่งและขนาดของก้อน เช่น การฉายรังสีก้อนมะเร็งในช่องปาก ลิ้น ริมฝีปาก เพดานปาก มักเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าการฉายรังสีก้อนมะเร็งบริเวณกล่องเสียง
3. ปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษาที่ได้รับ เช่น เทคนิคและบริเวณที่ฉายรังสี จำนวนครั้งของการฉายต่อวัน ปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อได้รับ ชนิด ความถี่ และความแรงของยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในกลุ่ม 5-fluorouracil (5-FU), capecitabine, tegafur มีความเสี่ยงในการเกิด alimentary mucositis ค่อนข้างสูง คือ 20-50% นอกจากนี้ การฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัด จะทำให้ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมีความรุนแรงมากขึ้น

## กลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ในภาวะปกติ oral mucosa จะถูกปกคลุมด้วย non-stratified squamous epithelium ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ microorganism ในช่องปากทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะที่อยู่ชั้นลึกลงไป โดยมี basal cell ซึ่งอยู่ที่ชั้นล่างสุดของ epithelium แบ่งตัวทดแทนเซลล์ด้านบนที่หลุดลอกออกไปตามเวลา ซึ่งกระบวนการ self-renewing นี้เกิดขึ้นทุก 7-14 วัน เมื่อ epithelial cell ด้านบนได้รับรังสีหรือยาเคมีบำบัด เซลล์จะตายไปอย่างรวดเร็ว บางส่วนไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มได้อีก ทำให้ไม่มีเซลล์ใหม่ขึ้นมาทดแทน จึงเกิด ulcer ขึ้น อาจทำให้ microorganism แทรกลงไปใรรอยแผล เกิดการติดเชื้อของเนื้อเยื่อในชั้นลึกและการหายของแผลช้าลงได้ นอกจากการทำลาย DNA ของเซลล์แล้ว การฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดยังส่งผลทางอ้อมโดยทำให้เกิดการกระตุ้นของ transcription factors และการหลั่ง pro-inflammatory cytokines ด้วย จนในที่สุด เมื่อปัจจัยที่ทำให้การตายของเซลล์และการติดเชื้อหมดลง กระบวนการหายของแผลจะเกิดขึ้นตามมา<sup>1-3</sup> ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

อ้างอิงจาก Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita JVT, Hellman A, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice in Oncology. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1993:2385–2394.

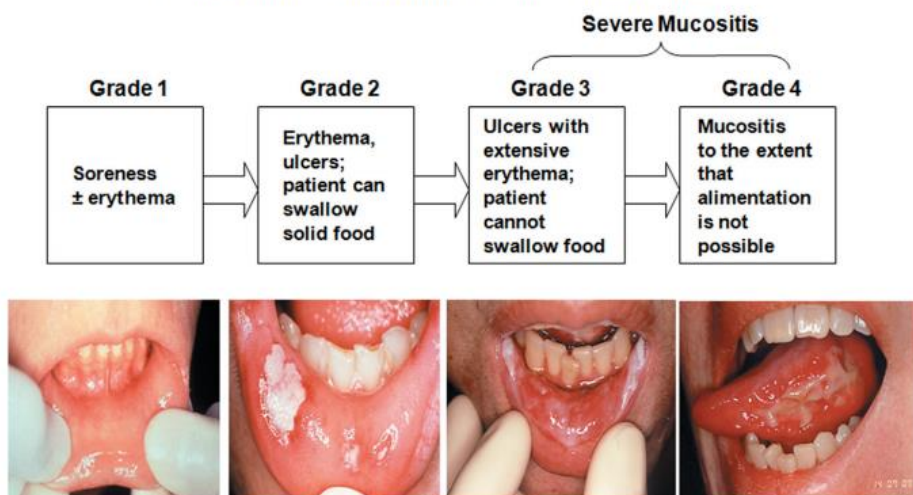
### การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ปัจจุบันมีวิธีการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลายวิธี โดยประเมินจากอาการ อาการแสดง (symptoms and signs) ร่วมกับผลเสียที่เกิดขึ้นจากภาวะดังกล่าว (functional disturbance) เช่น การปรับเปลี่ยนชนิดอาหารที่รับประทาน จากอาหารปกติ เป็นอาหารเหลว การใส่สายยางให้อาหารทางจมูก/หน้าท้อง การให้สารอาหารทางเส้นเลือดดำ เป็นต้น โดยเกณฑ์ประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ใช้บ่อย ได้แก่ WHO Classification และ Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) ดังแสดงในตารางที่ 1 และภาพที่ 2

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ WHO Classification of oral mucositis และ Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 5

Grade	WHO Classification	CTCAE version 5
1	Erythema; unpleasant sensation (pain)	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated
2	Erythema; ulcers; pain; solid diet tolerated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated
3	Ulcers; significant pain; only liquid diets possible	Severe pain; interfering with oral intake
4	Ulcers; intolerable pain; feeding by mouth is impossible; enteral or parenteral feeding obligatory; cannot talk	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	-	Death

## World Health Organization's Oral Toxicity Scale



ภาพที่ 2 WHO Classification of oral mucositis

อ้างอิงจาก Osama M, Nicoletta E, Thierry M. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology*. 2017

### แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

อ้างอิงจาก Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) in collaboration with the International Society of Oral Oncology (ISOO) guidelines<sup>4</sup>, European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines<sup>5</sup> และ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines<sup>6</sup> โดยสามารถสรุปเป็นขั้นตอนการปฏิบัติได้ดังต่อไปนี้

#### 1. การดูแลช่องปากทั่วไป (Basic oral care)

ผู้ป่วยต้องตระหนักถึงความสำคัญและมีความรู้ในการดูแลช่องปากของตนเองอย่างสม่ำเสมอ แพทย์และพยาบาลควรให้คำแนะนำที่ผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้ง่าย ดังนี้

1.1 การบ้วนปากด้วยน้ำเกลือ 4-6 ครั้งต่อวัน หรืออาจใช้ bicarbonate rinse (baking soda ครึ่งช้อนชา ละลายในน้ำเปล่า 2 แก้ว) บ้วนปากก่อนและหลังอาหาร

1.2 การใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่ม เพื่อลดการเกิดแผลช่องปาก

1.3 การใช้ยาแก้ปวดอย่างเหมาะสม โดยพิจารณาตามระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและอาการปวด หากผู้ป่วยมีอาการปวดในช่องปากไม่มากแต่ส่งผลต่อการรับประทานอาหาร อาจพิจารณา Topical analgesics/ anesthetics ซึ่งออกฤทธิ์เร็วแต่ไม่นาน ดังนั้นจึงนิยมใช้ก่อนรับประทานอาหารเป็นครั้งคราว แต่ในกรณีที่มีความปวดตลอดเวลา ควรพิจารณา systemic analgesics drugs เพื่อควบคุมความปวดตลอดทั้งวัน ได้แก่กลุ่ม non-opioids และ opioid drugs ขึ้นอยู่กับระดับความปวด หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถปรับมาใช้ยาแปะ เช่น fentanyl patch ซึ่งมีข้อดีคือออกฤทธิ์นาน

1.4 การตรวจหาสาเหตุของอาการเจ็บในช่องปากอื่นๆ ได้แก่การติดเชื้อในช่องปาก เช่น เชื้อรา เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดมักมีภูมิคุ้มกันต้านทานลดลง ทำให้ติดเชื้อเหล่านี้ได้ง่ายขึ้น และจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

**ตารางที่ 2** แสดงตัวอย่างยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ยา	วิธีใช้
<b>Topical analgesics/anesthetics</b>	
Benzydamine HCl (Difflam®)	15 ml กลั้วปากและคอ แล้วบ้วนทิ้งทุก 2-3 ชม. (หากมีอาการแสบ สามารถเจือจางด้วยน้ำเปล่าได้ในอัตราส่วน 1:1)
2% lidocaine HCl (Xylocaine viscous®)	5-15 ml อมและกลั้วในทั่วปากและคอแล้วบ้วนทิ้งหรือกลืนลงไป ก่อนรับประทานอาหาร แต่ครั้งทั้งกันไม่น้อยกว่า 3 ชั่วโมง และไม่ควรมากเกิน 8 ครั้งต่อวัน
Oxethazaine-aluminum/ magnesium hydroxide (Mucaine®, Alum milk®)	5-10 ml รับประทานก่อนอาหาร 15 นาที และก่อนนอน
<b>Systemic analgesics</b>	
Acetaminophen	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชม. เวลาปวด
Acetaminophen with codeine (TWC®)	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชม. เวลาปวด
Morphine sulfate (Morphine syrup®)	2-5 mg ทุก 2-4 ชม. เวลาปวด ปรับยาตามระดับความปวด
Morphine sustained-release (MST®)	ใช้ในกรณีที่สามารถควบคุมความปวดจากยากลุ่ม immediate release ได้แล้ว โดยเริ่มต้นที่ 10 mg ทุก 12 ชม. ปรับยาตามระดับความปวด
Transdermal fentanyl patch (Duragesic®)	ใช้ในกรณีที่สามารถควบคุมความปวดจากยากลุ่ม immediate release ได้แล้ว โดยเริ่มต้นที่ 12 mcg แปะ ทุก 72 ชม. ปรับยาตามระดับความปวด
<b>Antifungal/ antiviral/ antibacterial</b>	
Ketoconazole tablet (Nizoral®)	1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหาร
Nystatin oral suspension	1-2 ml อบกลั้วปากและคอ 5 นาที แล้วกลืน ก่อนหรือหลังอาหาร 30 นาที 4 ครั้งต่อวัน
Acyclovir ointment	ทาบริเวณที่เป็นแผลเริ่ม 4-6 ครั้งต่อวัน นาน 7-10 วัน

## 2. การป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (Prevention of radiation-induced mucositis)

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ มักมีอาการเจ็บในช่องปากจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันและมักเพิ่มขึ้นแปรผันกับปริมาณรังสีที่ไปยังช่องปาก เริ่มต้นจากเยื่อในช่องปากแดง ต่อมา มีแผลคล้ายแผลร้อนใน ในบางรายแผลนั้นรวมกันเป็นปื้นใหญ่ (confluent) ทำให้การรับรสเปลี่ยนไป และเจ็บเมื่อรับประทานอาหาร ในรายที่เป็นรุนแรงจะเจ็บอยู่ตลอดเวลา ทำให้ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ร่างกายอ่อนเพลีย คุณภาพชีวิตแย่งลง ในที่สุดอาจต้องหยุดการฉายรังสี ให้อาหารทางสายยางหรือทางเส้นเลือดดำ โดยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนี้ มักเกิดเมื่อได้รับการฉายรังสีไปแล้วประมาณ 2 สัปดาห์ขึ้นไป หรือที่ปริมาณรังสี 16-22 Gy (กรณีที่ใช้ 2 Gy/ครั้ง/วัน) และคงอยู่นานเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ หลังเสร็จสิ้นการฉายรังสี<sup>7-9</sup>

แนวทางในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี<sup>10</sup> มีดังนี้

2.1 ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (Three-dimensional Conformal Radiotherapy, 3D-CRT) หรือการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) เพื่อลด radiation volume และลดปริมาณรังสีในช่องปาก รวมทั้งเนื้อเยื่ออื่นๆที่ไม่จำเป็น

2.2 ใช้ Benzydamine บ้วนปาก<sup>4</sup> เนื่องจากมีการศึกษาว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสีได้<sup>11-12</sup> อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยานี้ยังไม่ชัดเจนนักจาก systematic review (pooled risk ratio=1.22, 95% confidence interval = 0.94-1.60)<sup>13</sup>

## 3. การป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการให้ยาเคมีบำบัด (Prevention of chemotherapy-induced mucositis)

ยาเคมีบำบัดหลายชนิดทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากทางเดินอาหารอักเสบ เช่น methotrexate, doxorubicin, 5-fluorouracil, bleomycin, vinblastine, docetaxel, paclitaxel เป็นต้น ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์เนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว (rapidly proliferating cells) แต่จะมีผลเฉพาะเซลล์ ดังนั้นเมื่อเซลล์เหล่านี้ตายไปและมีเซลล์ใหม่เกิดขึ้นแทนที่ อาการจึงหายเร็ว แตกต่างกับผลจากการฉายรังสี ซึ่งจะอยู่นาน เนื่องจากมีผลต่อการไหลเวียนเลือด และกระบวนการซ่อมแซมตามปกติ (normal physiologic repair mechanism) ของเนื้อเยื่อในบริเวณนั้นในระยะยาว

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากยาเคมีบำบัดอาจเกิดได้ตั้งแต่หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 3 วัน โดยทั่วไปมักเกิดภายใน 5-7 วัน และหายดีใน 2-4 สัปดาห์ โดยในระหว่างนี้ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อในช่องปากและลำคอด้วย

แนวทางในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการให้ยาเคมีบำบัด มีดังนี้

3.1 การใช้ความเย็น (Oral cryotherapy)<sup>14</sup> เช่น ให้ออมน้ำแข็ง 30 นาที แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ bolus 5-FU หรือ high-dose melphalan ในกรณี autologous hematopoietic stem cell transplant

3.2 Keratinocyte growth factor<sup>15</sup> เช่น palifermin พิจารณาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin หรือ fluorouracil เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าสามารถลดอาการปวดจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้<sup>16-17</sup>

3.3 Low-level laser therapy (LLLT) หรือ Photobiomodulation therapy (PBMT) ช่วยลดการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและลดอาการปวดจากภาวะนี้ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง หรือผู้ที่ได้รับการฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัดก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยสามารถทำได้ในสถาบันที่มีเครื่องมือและอยู่ภายใต้การควบคุมของผู้เชี่ยวชาญ<sup>18</sup>

#### 4. การดูแลทางด้านโภชนาการในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Nutrition management)

4.1 แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลช่องปากและฟันเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ

4.2 แนะนำอาหารที่ควรหลีกเลี่ยง ได้แก่ อาหารหรือเครื่องดื่มที่มีความเป็นกรด เช่น อาหารรสเปรี้ยว น้ำอัดลม อาหารรสจัด อาหารแห้ง





4.3 แนะนำพฤติกรรมที่ควรหลีกเลี่ยง ได้แก่ การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา หรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

4.4 ควรมีนักโภชนาการให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาหารที่มีประโยชน์ เพื่อให้ได้รับพลังงานและสารอาหารครบถ้วน ดื่มน้ำให้เพียงพอกับความต้องการ โดยสามารถปรับชนิดและปริมาณของอาหารได้ตามความเหมาะสม เช่น อาหารอ่อน ข้าวต้ม โจ๊ก อาหารเหลว ซุป อาหารปั่น และอาหารเสริมทางการแพทย์ต่างๆ ผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ครั้งละมากๆ อาจแบ่งปริมาณอาหารที่ควรได้รับต่อวันเป็น 5-6 มื้อ

4.5 ประเมินผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสี หากผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการเกิดขึ้นควรพิจารณาการให้สารอาหารทางอื่น เช่น nasogastric tube, percutaneous endoscopic gastrostomy tube (PEG) จนกว่าผู้ป่วยจะสามารถรับประทานอาหารทางปากเองได้อย่างเพียงพอ

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

ตารางที่ 3 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

WHO grade	1	2	3	4
Symptoms	Unpleasant sensation (pain)	Pain	Significant pain	Intractable pain
Food intake	Normal	Solid diet	Liquid diet only	Enteral or parenteral feeding
Physical examination	Erythema 	Erythema; ulcers 	Ulcers 	Ulcers 
Oral care	1. บ้วนปากด้วยน้ำเกลือ 4-6 ครั้งต่อวัน หรือ bicarbonate rinse (baking soda ครึ่งช้อนชา ละลายน้ำ 2 แก้ว) บ้วนปากก่อนและหลังอาหาร 2. ใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่ม และดูแลความสะอาดในช่องปาก			
Pain control	Topical anesthetics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics Opioids analgesics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics Opioids analgesics
Nutrition	Adequate oral calorie intake	Adequate oral calorie intake +/- oral supplements	Adequate oral calorie intake + oral supplements	Enteral or parenteral feeding (NG tube, PEG) ** ส่งพบนักโภชนาการ **
Infection	ในรายที่มีเชื้อราในช่องปาก (oral candidiasis) : Nystatin 1-2 ml ออกลิ้นปากและคอ 5 นาที แล้วกลืน ก่อนหรือหลังอาหาร 30 นาที			

## สรุป

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงความต่อเนื่องในการรักษา แพทย์ผู้ดูแลควรให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเป็นองค์รวมตั้งแต่เริ่มการรักษา ให้ความรู้และแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล วางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ รวมทั้ง ตรวจสอบติดตามและประเมินผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสมและทันที่

---



## เอกสารอ้างอิง

1. Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita JVT, Hellman A, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice in Oncology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1993:2385–2394.
2. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26:222-9.
3. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52:61–viii.
4. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014;1453-61.
5. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi78–vi84.
6. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *JNCCN* 2008;6:S1-21.
7. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081–6.
8. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69–76.
9. Bensadoun RJ, Bénézy K, Dassonville O, Magné N, Poissonnet G, Ramaïoli A, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:983–94.
10. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:29-34.
11. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, Spinelli JJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: A controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:1571-5.

12. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11:22-27.
13. MacDonald E, Visintini S. Benzydamine for the Treatment of Oropharyngeal Mucositis from Radiation Therapy: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538349/> [Accessed date 7 July 2019]
14. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28:2449-56.
15. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011990.
16. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2815-20.
17. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skladowski K, Reinisch S, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2808-14.
18. Legouté F, Bensadoun RJ, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol*. 2019;14:83.